

**Quantitative Stuhlfettanalysen
unter Lipasesubstitution bei chronischen
Pankreaserkrankungen**

von
Werner Arnholdt
aus
Würzburg

1978 # 188



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Abteilung für Ernährung und Stoffwechsel
in der Medizinischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorsteher: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg

Quantitative Stuhlfettanalysen unter Lipasesubstitution bei chronischen Pankreaserkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich - Alexander - Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt
von
Werner Arnholdt
aus
Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis der Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 22. Juni 1978

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Präparat	1
Patienten	1
Untersuchungsbedingungen	2
Stuhlfettbestimmung	3
1) Extraktion	4
2) Abdampfen	4
3) Berechnung des Stuhlfettgehaltes	5
Ergebnisse	5
Diskussion	6
Zusammenfassung	11
Tabellen	12
Literaturverzeichnis	16
Danksagung	
Lebenslauf	

Als Parameter für die Wirksamkeit von Pankreasfermentpräparaten in vitro hat sich der von Berndt und Müller-Wieland (9, 10) eingeführte Begriff der "Digestiven Potenz" durchgesetzt. Man versteht darunter die enzymatische Aktivität (gemessen an Lipase), die im therapeutisch bedeutsamen Zeitraum wirksam ist. Der Begriff "Digestive Potenz" umfaßt somit das Produkt aus freigesetzter Enzymaktivität und Zeiteinheit. Klinisch gilt die Steatorrhoe als entscheidender Indikator für den Grad einer Nahrungsausnutzungsstörung (4). Die bei in vitro-Untersuchungen erhaltenen Werte für die digestive Potenz eines Pankreasfermentpräparates müssen also durch Stuhlfettanalysen objektiviert werden.

Fermento duodenal^R zeigte in vitro gute fettsplattende Kapazität (9). In der vorliegenden Arbeit soll nun mittels der gravimetrischen Bestimmung der Faeceslipide untersucht werden, ob das Präparat auch in vivo die zu erwartende stuhlfettreduzierende Wirkung zeigt.

Präparat:

Fermento duodenal^R (Sanol Arzneimittel Dr. Schwarz, Monheim) enthält pro Kapsel 400 mg Pankreatin und 40 mg des Silikonentschäumers Dimethylpolysiloxan. Die Lipaseaktivität pro Kapsel beträgt 20.000 FIP-Einheiten.

Patienten:

Es wurden 12 Patienten im Alter von 23 bis 59 Jahren untersucht, bei denen die Anamnese eine Steatorrhoe erwarten ließ. Das Durchschnittsalter lag bei 40 Jahren. Bei elf Probanden wurde eine exokrine Pankreasinsuffizienz klinisch diagnostiziert, bei vier davon unter dem Bild einer chronischen Pankreatitis. Einmal lag eine agastrische

Dystrophie vor. Zehn Patienten hatten einen Diabetes mellitus, bei neun davon war er insulinpflichtig.

Bei Zugrundelegung der kritischen regelmäßigen Alkoholdosis von 80g/die (29) ergab die Anamnese bei 10 der Patienten einen Alkoholabusus. Bei drei Probanden wurde eine Leberparenchymschädigung histologisch nachgewiesen.

Bei elf Patienten waren chirurgische Eingriffe am Verdauungstrakt durchgeführt worden, davon neunmal am Pankreas. Die personellen Daten der Patienten sowie Diagnosen, Operationen und Therapie sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Untersuchungsbedingungen:

Spätestens drei Tage vor Untersuchungsbeginn wurde die Ernährung standardisiert und während der gesamten 8-tägigen Untersuchungsperiode nicht mehr geändert. Grundsätzlich wurden dabei 3 Haupt- und 2 Zwischenmahlzeiten verabreicht (Kalorien und Relativverteilung von Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett siehe Tabelle 1). Außerdem wurde vor Beginn der Untersuchung der Diabetes mellitus so optimal wie möglich eingestellt, neunmal mit Insulin, einmal diätetisch. Um die Blutzuckertagesprofile vergleichbar zu machen, wurde die tägliche Insulindosis bis auf zwei Ausnahmen nicht mehr geändert. Bei den Patienten G. W. (laufende Nr. 4) und G. H. (laufende Nr. 12) zwangen die hohen Blutzuckertageswerte zu einer Erhöhung der Insulindosis in der zweiten Sammelperiode. Andere Medikamente, insbesondere Biguanide wurden nicht verabreicht.

Der Untersuchungszeitraum betrug jeweils 8 Tage, eingeteilt in zwei Sammelperioden zu je 4 Tagen. Der gesamte Stuhl wurde gesammelt und gewogen. Stuhlgewichte und Stuhlfrequenz wurden täglich protokolliert.

Während der ersten 4 Tage wurde der Leerwert ohne Enzymsubstitution bestimmt. Während der zweiten Sammelperiode erhielt jeder Proband zu den Hauptmahlzeiten je zwei und zu den Zwischenmahlzeiten je eine Kapsel Fermento duodenal^R. Der 24-Stunden-Stuhl des dritten und vierten Tages jeder Sammelperiode wurde jeweils gemittelt und der gravimetrischen Stuhlfettanalyse zugeführt.

Am vierten und achten Tag wurden aus venösem Blut folgende Parameter bestimmt: Kalium, Natrium, Calcium, anorg. Phosphat, Bikarbonat, Chlorid, Bilirubin, Albumin, Gesamteiweiß, Harnsäure, Harnstoff, LDH, alk. Phosphatase, SGOT, SGPT, Amylase, Cholinesterase, Gesamtlipide, Neutralfett und Cholesterin. Außerdem wurden täglich ein Blutzuckertagesprofil mit mindestens drei Einzelwerten durchgeführt.

Stuhlfettbestimmung:

Die Faeceslipide wurden gravimetrisch bestimmt, wobei auf eine Bestimmung der eventuell unverseifbaren Fette verzichtet wurde. Die gravimetrische Methode (51) erfaßt im Gegensatz zur titrimetrischen Analyse (21) alle Lipide und ist weniger aufwendig als die dünnschichtchromatographische Methodik nach Erb(19, 20), kann allerdings nicht wie diese zwischen den verschiedenen Lipiden differenzieren. Der methodisch elegante ¹³¹J-Triolein-Test zur Erfassung von Fettverdauungsstörungen hat sich als zu ungenau erwiesen (47, 52).

Es wurden grundsätzlich Doppelbestimmungen durchgeführt und die Ergebnisse beider Messungen gemittelt.

1. Extraktion

Die Stühle wurden im Starmix (Braun) mindestens 3 Minuten lang homogenisiert. 80 g des Homogenisats wurden als Meßproben bereitgestellt.

Ca. 20 g davon wurden mit einer Genauigkeit von 0,01 g in eine Extraktionshülse (Fa. Schleicher und Schüll Nr. 630) eingewogen und mit einem Wattebausch abgedeckt.

Numerierte 250 ml Stehrundkolben mit Siedesteinchen wurden durch mehrtägiges Belassen im Trockenschrank bei 110°C und anschließendes Abkühlen im Exsiccator mit P_2O_5 auf konstantes Gewicht gebracht.

Anschließend wurden die Extraktionshülsen in einen Soxhlet mit Schlangenkühlung gestellt und dieser auf den Stehrundkolben aufgesetzt. Über die Extraktionshülse wurden nun 100 ml eines Chloroform-Methanol-Gemisches (2:1) gegeben und dann mit dem elektrischen Heizbad bei 80°C drei Stunden lang extrahiert.

2. Abdampfen

Nach dem Abkühlen wurde das sich nun im Rundkolben befindliche Extraktionsgemisch im Ölbad erneut auf 80 - 85°C und mit Hilfe einer Wulff'schen Flasche bei Unterdruck (Wasserstrahlpumpe) und Stickstoff-Atmosphäre abgedampft. Der abgekühlte Rest wurde anschließend noch dreimal mit jeweils 20 ml Benzol und 10 ml Chloroform bis zur Trockene abgedampft. Nach Abkühlen wurde der Kolben äußerlich gründlich gereinigt und so lange im Exsiccator mit P_2O_5 belassen, bis sein Gewicht konstant blieb. Der Gesamtfettgehalt der Stuhlprobe ergibt sich aus der Differenz zwischen dem Kolbengewicht nach Abdampfen und dem Kolbenleergewicht.

3. Berechnen des Stuhlfettgehaltes

Als Meßgrößen dienen:

Gewicht des 24-Stunden-Stuhls in g = A

Gewicht der zu untersuchenden Stuhlprobe in g = B

Gewicht des leeren Meßkolbens in g = C

Gewicht des Meßkolbens nach der Extraktion in g = D

Fettgewicht der Stuhlprobe in g = D - C = E

Damit errechnet sich:

als Fettgehalt in g - bezogen auf den 24-Stundenstuhl

$$X \text{ (g)} = \frac{E \times A}{B} = \frac{(D - C) \times A}{B}$$

als Fettgehalt in Gewichts-% des 24-Stunden-Stuhls

$$Y \text{ (}\%) = \frac{100 \times E \times A}{B \times A} = \frac{100 \times E}{B}$$

Ergebnisse:

Die Stuhlgewichte lagen in der Leerwertperiode bei 10 der 12 Patienten über 200 g, bei 4 davon über 350 g. Unter Therapie mit Fermento duodenal^R ergab sich fünfmal eine Abnahme und siebenmal eine Zunahme des Stuhlgewichtes. Änderungen von mehr als 100 g kamen nur zweimal vor. Einmal nahm das Stuhlgewicht um 635,4 g ab und einmal um 284,8 g zu. Im Durchschnitt gab es eine leichte Abnahme von 361 auf 327 g.

Die Stuhlfrequenz bezogen auf jeweils 4 Tage lag in der ersten Periode zwischen 3 und 13. Unter Substitution nahm sie zweimal ab, blieb viermal gleich und nahm sechsmal zu. Im Durchschnitt ergibt sich eine leichte Zunahme von 6,5 auf 6,9.

Der Stuhlfettgehalt in g nahm achtmal ab und viermal zu. Im Mittel ergab sich eine Abnahme von 15,26 g auf 10,05 g. Bei 5 Patienten lag der Stuhlfettgehalt vor Medikation mit Pankreasenzymen über 10g/die. Einmal lag dabei eine agastrische Dystrophie vor, viermal eine pankreatogene Verdauungsinsuffizienz. Betrachtet man diejenigen vier Patienten mit exokriner Pankreasinsuffizienz, welche eine tägliche Stuhlfettausscheidung über 10 g aufweisen, so wurde durch die Verabreichung von Fermento duodenal^R eine drastische Reduzierung des erhöhten Stuhlfettgehaltes nämlich im Mittel von 31,3 g auf 14,25 g erzielt. Hingegen zeigte sich im Fall der agastrischen Dystrophie keine Wirkung. Auch in den übrigen sieben Fällen, bei denen die Stuhlfettwerte zu Beginn sämtliche im Normbereich unter 7g/die lagen, zeigte das Medikament keine stuhlfettreduzierende Wirkung.

Die Ergebnisse für Stuhlgewicht, Stuhlfrequenz und Stuhlfettgehalt sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die blutchemischen Werte zeigten durch die Enzymsubstitution keine auffälligen Verschiebungen (Tabelle 3 und 4). Die Blutzuckertagesprofile änderten sich bei 10 Probanden nicht; in 2 Fällen war eine Erhöhung der Insulindosis notwendig.

Subjektiv wurde das Präparat hervorragend vertragen. Nebenwirkungen waren nicht zu beobachten. Alle Patienten erklärten auf Befragen, daß sie sich unter der Substitutionstherapie wohler fühlen (Abnahme des Völlegefühles, des Meteorismus etc.).

Diskussion:

Bei der Zusammensetzung von Pankreasfermentpräparaten ist neben der Menge des verwendeten Pankreatins auch dessen Qualität von Bedeutung. Wichtig ist ein hoher Gehalt an Proteasen und Lipasen, während die Substitution von Amylase und Ribonuklease von unterge-

ordneter Bedeutung ist (9). Entscheidend ist dabei die verwendete Tierspezies - Schweinepankreas hat einen besonders hohen Gehalt an Lipase und Amylase und besitzt noch ausreichend Proteasen (8) - und eine möglichst schonende industrielle Aufbereitung (9). Freies Trypsin darf nicht vorliegen, da es zu einer Zerstörung der Enzymaktivität führen würde (2). Weiterhin darf es keine negative Wechselwirkung mit anderen Begleitstoffen geben. Entschäumer und Bakteriostatika hemmen nach Untersuchungen von Berndt (10) die Lipase- und Proteaseaktivität nicht. Ob ein Präparat wirksam ist, hängt jedoch vor allem von der Galenik ab (2, 4, 9, 10, 12-14, 17, 18, 31, 38, 41, 42, 44). Um ihre Wirkung entfalten zu können, müssen die Fermente geschützt durch den Magen gelangen. Dort liegt nach Nahrungsaufnahme ein pH um 3 vor (14), was zu einem raschen irreversiblen Verlust der Lipaseaktivität führen würde. Andererseits müssen die Wirkstoffe nach Verlassen des Magens möglichst schnell freigesetzt werden, da die Resorption von Fett, Glukose und Eiweiß nach Passage von 120 cm Jejunum abgeschlossen ist (41). Fast die Hälfte des Nahrungsfettes wird dabei schon im Duodenum resorbiert (18), der Rest größtenteils in den oberen und mittleren Abschnitten des Jejunum. 60 Minuten nach Eintritt des Chymus ins Duodenum ist die Fettresorption im wesentlichen abgeschlossen (31). Die möglichst frühe Entfaltung der Fermentaktivität ist außerdem nötig, um Nahrungsspaltungsprodukte zu erzeugen, die ihrerseits bei vorhandener Restfunktion des Pankreas über eine Aktivierung des Sekretin-Pankreozymin-Mechanismus zu einer Stimulierung der Pankreasfunktion führen (23, 29, 38, 44). Diese Forderung - Schutz vor Magensaft, schnelle Freigabe - erfüllen Kapselpräparate, in denen das Pankreatin locker gepackt vorliegt, besser als Komprimata (Tabletten, Dragees), bei denen der Inhalt gepreßt wurde (12, 13).

Weiterhin ist theoretisch die Gabe von Atropin möglich (3) was zu einem längeren Verweilen von Speisebrei und Fermenten im Darm und damit zu einer intensiveren Vermischung führt, aber andererseits die Pankreassekretion mindert (28). Auch die Verwendung von Bikarbonat wird diskutiert (3, 5, 16), da bei Pankreasinsuffizienz auch die hydrokinetische Funktion vermindert ist. Durch Bikarbonatmangel ist die Neutralisation des Magensaftes gestört und der Wirk-pH der Lipase wird möglicherweise nicht erreicht. Während Drube (16) auf Erfolge hinweist, ist nach Beck (14) keine sichere Wirkung auf die Nahrungsbilanz zu erkennen. Aus dem gleichen Grund, nämlich zur Säureneutralisation käme auch die Verabreichung von Antazida in Frage. Auch von der zusätzlichen Substitution mit Gallensalzen sind theoretisch günstige Ergebnisse zu erwarten (3), da der Galle bei der Verdauung wesentliche Funktionen zukommen. Dazu gehören Emulgierung der Fette, Einstellung eines für die Enzymwirkung optimalen pH-Wertes, Anregung der Darmperistaltik, Reiz für die Enzymsekretion des Pankreas, Stimulation der Cholestese, Aktivierung der Lipase und Erleichterung der Fettresorption (27). Nach Untersuchungen von Forell und Stahlheber besitzt Rindergalle eine pharmakologische Wirkung (26). Weitere Kombinationsmöglichkeiten bestehen im Zusatz von pflanzlichen und tierischen Proteasen, von pflanzlichem Sekretin, von Entschäumern und von Bakteriostatika (3). Entschäumer sollen bei exokriner Pankreasinsuffizienz besonders lästige Blähungsbeschwerden mildern (50), Bakteriostatika sollen eine bakterielle Besiedlung der oberen Dünndarmabschnitte verhindern, die eine Hydrolyse der konjugierten Gallensäuren und damit eine Störung der Fettverdauung zur Folge hätte. Eine weitere Verbesserung der Wirkung von Pankreasfermentpräparaten ist durch eine möglichst hohe, gerade noch verträgliche Dosierung zu erreichen (4). Bei Magenresezierten ohne Säureproduktion ist die Pulver- oder Granulatform allen anderen galenischen Formen überlegen (2, 4). Bei ausgeprägter Maldigestion bleibt jedoch immer eine Reststeatorrhoe bestehen (4).

Weitere therapeutische Maßnahmen sind die Verordnung einer fettarmen, aber kalorien- und eiweißreichen Diät (32) sowie der Ersatz eines bestimmten Teiles der Nahrungsfette durch mittelkettige Triglyceride (47), die durch die Pankreaslipase leichter gespalten werden und sogar ohne Spaltung direkt von der Dünndarmschleimhaut resorbiert werden können (48).

Die meisten der von uns untersuchten Patienten wiesen nicht nur einen verminderten Lipase-Output infolge der exokrinen Pankreasinsuffizienz auf, sie hatten sich auch operativen Eingriffen am Verdauungstrakt unterziehen müssen. Magenresektion und Cholezystektomien haben jedoch einen nachhaltigen Einfluß auf Fetthydrolyse und Fettverdauung und können ihrerseits zur Steatorrhoe führen (6, 11, 15, 16, 24, 25, 30, 33, 34, 36, 37, 40, 42, 43, 49). Dies ist bei einer Würdigung der Untersuchungsergebnisse zu berücksichtigen.

Bei der agastrischen Dystrophie (32, 33) sind neben den Digestionsstörungen wie beschleunigte Darmpassage, gestörte humorale Sekretionssteuerung des Pankreas, pankreatozibale Asynchronie, abnorme bakterielle Besiedlung der zuführenden Schlinge mit Hydrolyse der konjugierten Gallensäuren (36, 43), oft auch morphologische Veränderungen der Dünndarmschleimhaut zu beobachten (16, 32, 33, 43), die dann eine Malabsorption zur Folge haben. In einem solchen Fall können Pankreasfermentpräparate keine Wirkung zeigen (7). Auch Alkohol ist für die Entwicklung und den Verlauf von Pankreasschäden von großer Bedeutung, wobei sich Schäden bei gleichzeitiger Proteinmangelernährung eher manifestieren (39, 45). Als kritischer Wert gilt der regelmäßige Genuß von mehr als 80 g Alkohol täglich über zwei bis fünf Jahre (23). Es wirken dabei mehrere Faktoren zusammen: Eine Zellschädigung entsteht direkt durch zytotoxische Wirkung und indirekt über alkoholinduzierte Hyperlipoproteinämie und Hypomagnesiämie.

Außerdem wird die Pankreassekretion stimuliert über die alkoholbedingte Aktivierung der gastrogenen Stimulationsmechanismen, gleichzeitig aber kommt es zu einer Pankreassekretstauung mit biliopankreatischem oder duodenopankreatischem Reflux infolge von Sphinkterspasmus oder-ödem und von alkoholinduziertem Erbrechen bei chronischer Duodenitis (23).

Die guten Ergebnisse anderer Autoren (44, 46), die bei sämtlichen untersuchten Patienten eine starke Verminderung von Stuhlgewicht und Stuhlfettgehalt unter Fermento duodenal^R fanden, konnten nicht voll bestätigt werden. Auf das Stuhlgewicht war keine Wirkung festzustellen, ebensowenig auf den Stuhlfettgehalt, falls die Ausgangswerte im Normalbereich lagen. Bei hohen Ausgangswerten sieht man vom Fall der agastrischen Dystrophie ab, zeigte das Präparat jedoch eine gute stuhlfettreduzierende Wirkung. Beck (4, 5) hält dementsprechend eine Substitution von Pankreasfermentpräparaten ausschließlich bei pankreatogener Verdauungsinsuffizienz (= dekompenzierte exokrine Pankreasinsuffizienz) für indiziert. Ammann (1) befürwortet eine Fermentsubstitution auch bei Fällen von leicht- bis mittelgradiger Steatorrhoe, falls gleichzeitig lästige Blähungsercheinungen und Diarrhoen vorliegen.

Da sich alle Patienten unter Substitution von Fermento duodenal^R wohler fühlten, muß man auch die Wirkung auf das Allgemeinbefinden bei der Beurteilung von Fermentpräparaten würdigen.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird die Wirkung von Fermento duodenal^R auf Stuhlgewicht und Stuhlfettgehalt bei 12 Patienten untersucht. Die guten *in vitro* und *in vivo*-Ergebnisse anderer Autoren konnten hinsichtlich des Stuhlfettgehaltes bei hohem Ausgangswert bestätigt werden, nicht jedoch hinsichtlich des Stuhlgewichtes, wo keine wesentlichen Änderungen zu erkennen waren. Keine Reduzierung gab es auch beim Stuhlfettgehalt, falls die Ausgangswerte im Normalbereich lagen. Die blutchemischen Untersuchungen ließen keine Abweichungen erkennen.

Ild. Nr.	Pa-tient	Alter	Brocca Gewicht	Alkohol Abusus	Diagnose	Ernährung KH-EW-Fett in g	Insulin-dosis (Depot)
1	H. M.	55	-10	+	Z. n. Pankreaszysten-OP Diabetes mellitus Tox. -nutr. Leberschaden	220-100-80 = 2000 Kcal	16 E
2	J. O.	23	-19	+	Z. n. Pankreas-totale resektion mit 2/3-Magenresektion und Cholezystektomie Diabetes mellitus	220-100-80 = 2000 Kcal	32 E
3	G. S.	59	-13	+	Agastrische Dystrophie Z. n. B-II-Resektion	Trockenkost +EW-Zulage = 2000 Kcal	
4	G. W.	34	+0 —	-	Z. n. Pankreatektomie mit 2/3-Magenresektion und Cholezystektomie Diabetes mellitus chron. aggr. Hepatitis	180-100-60 = 1700 Kcal	36 E (56 E)
5	K. S.	38	-1	++	Z. n. Duodeno-Pankreatek-tomie mit 2/3-Magenresek-tion und Cholezystektomie Diabetes mellitus Tox. -nutr. Leberschaden	180-100-60 = 1700 Kcal	24 E
6	P. R.	36	-7	+	Z. n. Pankreasschwanzre-sektion Diabetes mellitus	200-100-80 = 1900 Kcal	20 E
7	F. R.	46	-17	+	Chron. rez. Pankreatitis Diabetes mellitus	200-100-80 = 1900 Kcal	-
8	H. S.	40	-11	-	Z. n. subtotaler Pankreas-resektion Diabetes mellitus	200-100-80 = 1900 Kcal	40 E
9	H. A.	45	-17	++	Chron. rez. Pankreatitis Z. n. B-II-Resektion	200-100-80 = 1900 Kcal	-
10	O. F.	35	-3	+	Z. n. Pankreasschwanzre-sektion Diabetes mellitus	200-100-60 = 1800 Kcal	36 E
11	F. W.	35	-33	++	Z. n. Pankreasschwanzre-sektion Diabetes mellitus Tox. -nutr. Leberschaden	200-100-80 = 1900 Kcal	36 E
12	G. H.	39	-18	++	Z. n. Pankreasschwanzre-sektion Diabetes mellitus	200-100-80 = 1900 Kcal	32 E (44 E)

Tabelle 1: Personelle und klinische Daten der untersuchten 12 Patienten.

Ifd. Nr.	Pa- tient	Stuhlgewicht in g		4-Tages-Frequenz		Stuhlfettgehalt in Gramm		Stuhlfettgehalt in %	
		vor	nach	vor	nach	vor	nach	vor	nach
1	H.M.	367,9	378,5	10	12	16,90	11,63	4,60	3,07
2	J.O.	980,5	345,1	12	8	56,12	12,72	5,72	3,69
3	G.S.	525,1	583,0	5	6	34,57	34,33	6,58	5,91
4	G.W.	196,2	184,0	4	4	6,90	8,41	3,93	4,57
5	K.S.	214,8	221,3	3	6	17,20	9,80	8,01	4,43
6	P.R.	279,8	291,0	4	4	5,38	2,39	1,92	0,82
7	F.R.	123,8	153,5	4	4	0,82	0,75	0,76	0,49
8	H.S.	243,0	258,0	4	4	3,56	2,43	1,47	0,95
9	H.A.	325,2	610,0	7	10	3,31	5,47	1,02	0,95
10	O.F.	241,3	235,0	6	8	1,82	2,57	0,76	1,10
11	F.W.	283,3	191,8	6	7	6,67	7,24	2,35	3,78
12	G.H.	550,8	470,5	13	10	34,20	22,86	6,21	4,86
$\bar{x}$		361,0	326,8	6,5	6,9	15,62	10,05	3,61	2,89
95 % VB		213-509	228-425	4,4-8,6	5,2-8,7	3,3-34,2	3,8-16,3	1,98-5,24	1,67-4,1

Tabelle 2: Mittleres Stuhlgewicht, mittlerer Stuhlfettgehalt in Gramm und in Prozent vor und unter Medikation mit Fermento duodenal^R.

	Einheit	Patienten											Arith. Mittel bzw. Median(+)	95 % Ver- trauens- grenze
		H. M.	J. O.	G. S.	G. W.	K. S.	P. R.	F. R.	H. S.	H. A.	O. F.	F. W.	G. H.	
Kalium	mval/l	5, 4	4, 7	4, 7	5, 0	4, 1	4, 2	4, 9	4, 9	4, 4	5, 2	5, 7	4, 5	450-5, 11
Natrium	mval/l	144	144	142	145	144	140	153	141	141	137	133	156	139-147
Calcium	mval/l	4, 5	4, 8	4, 0	4, 9	4, 9	4, 9	5, 6	4, 9	4, 8	4, 8	4, 5	4, 9	4, 50-4, 90
Phosph.	mg%	3, 8	4, 9	3, 7	4, 0	4, 5	2, 5	4, 6	3, 7	3, 6	3, 3	4, 1	3, 5	3, 44-4, 26
Bicarbon.	mval/l	18	28	20	25	23	24	31	27	24	27	25	22	22-27
Chlorid	mval/l	115	101	109	102	99	100	106	105	100	100	97	112	100-107
Bilirubin	mg%	0, 4	0, 3	0, 6	0, 7	0, 7	0, 6	0, 6	0, 5	0, 8	0, 7	1, 8	1, 6	0, 50-0, 80
Albumin	g%	3, 6	3, 3	1, 7	4, 7	4, 3	4, 3	5, 0	3, 6	3, 6	4, 0	3, 9	3, 5	3, 26-4, 32
Ges. EW	g%	6, 2	7, 3	5, 1	7, 7	7, 1	7, 1	7, 9	7, 4	7, 4	6, 7	7, 2	7, 6	6, 57-7, 53
Harnsäure	mg%	5, 7	6, 3	8, 6	5, 4	4, 9	3, 5	7, 1	6, 0	8, 6	5, 3	4, 3	4, 7	4, 86-6, 87
HN	mg%	11	9	13	12	9	10	20	13	14	24	13	11	10-14
LDH	W. K.	115	130	112	125	143	87	148	108	138	113	215	145	111-152
Alk. Phos.	K. A. U.	13	22	22	13	12	13	9	11	17	14	11	16	12-17
SGOT	mU/ml	12	7	14	24	45	14	13	11	15	15	110	32	12-32
SGPT	mU/ml	8	5	8	9	40	13	13	14	11	13	95	31	8-31
Amylase	U	721	1449	590	953	1510	1050	2252	1480	1850	809	872	736	862-1517
CHE	mU/ml	1640	1225	468	1370	2900	1730	2690	1150	1680	2500	1170	570	1098-2085
Ges. Lip.	mg%	590	530	560	460	530	430	630	510	640	970	1150	940	510-940
NF	mg%	62	47	62	76	83	103	96	103	103	69	119	207	62-103
Chol. ^{oo}	mg%	138	125	123	144	149	154	273	202	245	259	355	240	154-247
Glu. ^{8 oo}	mg%	150	122	159	121	213	327	147	190	175	343	387	181	147-327
Glu. ^{11 oo}	mg%	79	130	107	143	181	177	128	169	123	284	430	197	123-197
Glu. ^{15 oo}	mg%	148	188	120	127	179	233	103	188	119	220	384	217	137-234

Tabelle 3: Blutchemische Befunde vor Substitution mit Fermento duodenal^R. Angegeben sind die Individualwerte der 12 Patienten sowie der Mittelwert bzw. Median (+) und die 95 % Vertrauensgrenzen.

	Einheit	Patienten											Arith. Mittel bzw. Median(+)	95 %- Vertrauens- grenze
		H.M.	J.O.	G.S.	G.W.	K.S.	P.R.	F.R.	H.S.	H.A.	O.F.	F.W.	G.H.	
Kalium	mval/l	5,6	5,0	5,6	4,5	4,4	4,4	4,7	4,8	4,4	4,9	4,8	4,3	4,78
Natrium	mval/l	148	153	147	140	140	140	145	140	142	140	131	155	143
Calcium	mval/l	4,7	4,9	4,4	4,2	4,5	5,0	5,2	4,8	4,6	4,8	4,6	4,5	4,73
Phosph.	mg%	3,8	5,1	3,5	4,2	3,5	3,3	4,2	3,4	3,5	3,1	4,1	3,5	3,5+
Bicarb.	mval/l	18	27	24	25	24	21	23	24	20	25	25	25	23,4
Chlorid	mval/l	110	112	110	101	98	104	103	99	102	100	97	105	103
Bilirubin	mg%	0,5	0,3	0,5	0,9	1,5	0,6	0,6	0,5	0,6	0,6	2,3	0,4	0,60+
Albumin	g%	4,0	3,6	2,5	4,3	3,8	4,6	4,7	3,6	3,5	4,2	3,8	3,7	3,86
Ges.EW	g%	6,8	7,6	5,5	7,1	6,7	7,4	7,6	7,4	6,5	6,9	7,2	6,6	6,94
Harnsäure	mg%	6,7	6,4	8,6	5,3	4,1	3,7	7,0	6,6	6,2	5,1	3,0	4,6	5,61
HN	mg%	15	11	7	12	11	15	21	18	11	22	17	8	14
LDH	W.K.	127	104	120	123	160	119	126	110	98	87	130	125	119
Alk. Phos.	K. A. U.	16	14	26	12	12	12	10	11	8	8	13	11	12,8
SGOT	mU/ml	12	10	23	36	73	10	16	20	14	13	142	24	18+
SGPT	mU/ml	6	11	13	14	60	19	17	14	8	13	156	33	14+
Amylase	U	881	1320	697	927	1564	1040	1120	1610	2370	504	1340	577	1163
CHE	mU/ml	1720	1190	507	1250	2925	1660	2420	1170	1790	2387	1480	2110	1717
Ges. Lip.	mg%	620	540	700	520	550	500	630	470	850	810	1170	730	674
NF	mg%	112	47	48	62	142	144	97	113	141	74	112	113	100
Chol.	mg%	177	146	155	129	170	155	211	179	253	254	345	232	201
Chol. 8 ⁰⁰	mg%	118	161	158	116	214	255	142	157	135	266	388	201	193
Glu. 8 ⁰⁰	mg%	78	174	84	144	265	254	114	154	112	212	406	229	186
Glu. 11 ⁰⁰	mg%	86	172	137	132	181	242	101	156	109	145	347	189	166
Glu. 15 ⁰⁰	mg%													

Tabelle 4: Blutchemische Befunde unter Substitution mit Fermento-duodenal^R. Angegeben sind die Individualwerte der 12 Patienten sowie der Mittelwert bzw. Median (+) und die 95%-Vertrauensgrenze.

Literatur

1. Amman, R. :
Die Behandlung der chronischen Pankreatitis.
Dtsch.med. Wschr. 95 (1970), 1234
2. Amman, R. , A.Akovbiantz, P.Deyhle, P.Hahnloser,
F.Largadièr, J.Wellauer:
Diagnose und Therapie der chronischen Pankreatitis.
Dtsch.med. Wschr. 99 (1974), 2057
3. Barthelheimer, H. :
Therapie der exkretorischen Pankreasinsuffizienz.
In: Klinische Gastroenterologie, Bd.II, S.978, Hsg. L.Demling;
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973
4. Beck, K. :
Fermentsubstitution bei Maldigestion.
Zschr.Gastroenterologie, Sonderheft (1975), Band III, 171
5. Beck, K. :
Zur Unterscheidung von Malabsorption und Maldigestion beim
Malabsorptionssyndrom.
Med.Klin. 62 (1967), 1063
6. Berg, G. :
Verdaulichkeit und Verwertung von Fetten im gesunden und
kranken Organismus.
"Fette in der Medizin" Nr. 8, Pallas Verlag, Lochham, 1967

7. Berg, G., U. Troll:
Prüfung von Enzympräparaten bei gestörter Fettverdauung
mittels quantitativer Stuhlfettbestimmung.
Fortschr. Med. 86 (1968), 879
8. Berndt, W., K. Müller-Wieland:
Vergleichende Bewertung der Wirksamkeit von Pankreasferment-
präparaten; 2. Verfahren zur Beurteilung und abschließenden Be-
wertung.
Zschr. Gastroenterologie 7 (1969), 314
9. Berndt, W., K. Müller-Wieland, U. Staudt, E. Meier-Cabell:
Beurteilung der Qualität von fünf Fermentsubstitutionspräparaten.
Med. Klin. 65 (1970), 2281
10. Berndt, W. :
Pankreasferment-Substitutionspräparate.
Der Landarzt 48 (1972), 1641
11. v. Berniczey, M. :
Beiträge zur Fermentsubstitution bei postoperativen Verdauungs-
störungen in der Chirurgie.
Med. Welt 26 (1975), 209
12. Cordes, G. :
Magensaftresistente Hartgelatine kapseln als Arzneiform für
Fermentpräparate.
Pharm. Ind. 31 (1969), 328
13. Cordes, G. :
Magensaftresistente Gelatine kapseln als Arzneiform für
Fermentsubstitutionspräparate.
Dtsch. Apotheker-Zeitung 111 (1971), 1707

14. Cordes, G., U. Ebbinghaus:
Zur Stabilität der Pankreatin-Lipase im Magen.
Pharmazeutische Zeitung 118 (1973), 437
15. Dölle, W. :
Malabsorptionssyndrom nach Dünndarmresektion.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1782
16. Drube, H. C. :
Untersuchungen zur medikamentösen Therapie der Verdauungsinsuffizienz.
Zschr. Gastroenterologie 1 (1963), 358
17. Eckert, T., G. Cordes, P. Seidel:
Die Wirkstoff-Freigabe bei magensaftresistent überzogenen Gelatine kapseln in vivo und in vitro.
Arzneim. Forsch. (Drug. Res.) 21 (1971), 1403
18. Ehrhardt, L., V. Hartmann, L. Patt:
Vergleichende Untersuchungen der Enzymaktivität einiger Pankreatinpräparate.
Dtsch. Apotheker-Zeitung 112 (1972), 2005
19. Erb, W., E. Böhle:
Dünnschichtchromatographische Untersuchungen der Faeceslipide.
Methodik und Untersuchungsbefund bei gesunden Probanden.
Z. Klin. Chem. und Klin. Biochem. 6 (1968), 379
20. Erb, W., W. Siede:
Pankreasdiagnostik mit dünnschichtchromatographischer Stuhlfettanalyse.
Med. Klinik 68 (1973), 550

21. Erb, W. :

Quantitative Stuhlfettuntersuchungen.

In: Methodische Fortschritte im medizinischen Labor, Bd. II,
Malabsorption, Maldigestion, Hsg. A. Englhardt, H. Lommel:
Verlag Chemie GmbH, Weinheim (1974), 166

22. Erb, W. :

Zur Physiologie und Pathophysiologie der Fettverdauung und
besonderer Berücksichtigung der Pankreasfunktion.

Fortsch. Med. 93 (1975), 623

23. Filippini, L. , A. Löffler:

Exokrine Pankreasfunktion bei chronischem Alkohol-Über-
konsum.

Dtschmed. Wschr. 97 (1972), 596

24. Fördes, J. , J. Magyar, J. Szücs, G. Gyertyantty:

Die Wirkung von Bauchspeicheldrüsen-Extrakt auf die Steatorrhoe
bei Lebercirrhose und nach subtotaler Gastrektomie.

Zsch. Gastroenterologie 4 (1966), 284

25. Forell, M. M. , M. Otte, B. Lechelt, O. Roder, H. Stahlheber,
G. R. Thurmayr, R. Thurmayr:

Einfluß der Cholezystektomie auf die exkretorische Pankreas-
funktion des Menschen.

Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 930

26. Forell, M. M. , H. Stahlheber:

Gallefluß und Pankreassekretion.

Klin. Wschr. 44 (1966), 1184

27. Forell, M. M. , H. Stahlheber, M. Otte:
Erkrankungen der Verdauungsorgane und ihr Einfluß auf
die Pankreassekretion.
Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 1097

28. Forell, M. M. , H. Stahlheber:
Gallenwege und exokrines Pankreas.
In: Klinische Pathophysiologie, Hsg. W. Siegenthaler,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Aufl. (1973), 762

29. Go, V. , A. Hofmann, W. Summerskill:
Pankreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme
secretion: Potency of specific amino acids and other digestive
products.
J. clin. Invest. 49 (1970), 1558

30. Goebell, H. , Ch. Bode:
Untersuchungen zur Substitutionsbehandlung mit Pankreas-
enzympräparaten.
Med. Welt 20 (1969), 877

31. Grözinger, K. -H. , A. Volkwein, R. Böhler:
Untersuchungen zur Verdauungswirkung von Enzymsubstitutions-
präparaten.
Med. Klin. 67 (1972), 458

32. Henning, N. , G. Berg, K. Heinkel, H. Schön, G. Zeitler, F. Wolf:
Die agastrische Dystrophie.
Dtsch. med. Wschr. 86 (1961), 710

33. Henning, N., G. Berg, H. Wüst, G. Zeitler:
Störungen nach Magenresektion.
Dtsch.med. Wschr. 91 (1966), 843
34. Kramer, K. :
Sekretion der Verdauungsdrüsen: Resorption im Verdauungs-
kanal. In: Physiologie des Menschen, Hsg. O.H.Gauer,
K.Kramer, R.Jung, Bd. VIII, S. 107 ff., S 179 ff., Urban &
Schwarzenberg, München 1972
35. Lehmann, R. :
Lipasesubstitution bei chronischer Pankreatitis.
Inaugural-Dissertation, Erlangen (1977)
36. Leykauf, H. :
Wirkung einer mikrobiellen Lipase auf den Stuhlfettgehalt bei
exokriner Pankreasinsuffizienz.
Inaugural-Dissertation, Erlangen (1976)
37. Mainguet, P., O. Thys, P. Paulet, R. Kiekens:
A syndrome of polyvalent deficiencies after gastrectomy.
Digestion 7 (1972), 232
38. Meyer-Bertenrath, A., M. Kaffarnik, L. Hausmann:
Untersuchungen zur Substitutionstherapie bei Pankreas-
insuffizienz.
Therapiewoche 11 (1963), 955
39. Mezey, E., E. Jow, R.E. Slavin, F. Tobon:
Pancreatic function and intestinal absorption in chronic alcoholism.
Gastroenterology 59 (1970), 657

40. Mielke, F., H. G. Berger, Th. Schirop:
Digestive und inkretorische Funktion nach partieller Duodeno-Pankreatektomie.
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975), 171

41. Mühlens, K. J. :
Zum optimalen Wirksamwerden von Verdauungsenzympräparaten.
Med. Klin. 66 (1971), 1123

42. Müller-Wieland, K. :
Klinik des Magenresezierten; Spätsyndrom des Magenresezierten.
In: Magenoperation und Magenoperierter, Hsg. H. Bartelheimer, H. -J. Maurer, H. W. Schreiber, de Gruyter-Verlag, Berlin 1969, S. 177 ff., S. 317 ff.

43. Ottenjann, R. :
Der operierte Magen.
In: Der kranke Magen, Hsg. L. Demling, Urban & Schwarzenberg (1970), 165

44. Preisich, P. :
Untersuchungen zur Lipaseaktivität eines Pankreatinpräparates.
Med. Klin. 71 (1976), 820

45. Roggin, G. M., F. L. Iber, W. G. Linscheer:
Intraluminal fat digestion in the chronic alcoholic.
Gut 13 (1972), 107

46. Schön, H., B. Rässler:
Zur Aktivierung und Inaktivierung von Pankreasfermenten.
Med. u. Ernähr. 2 (1961), 224

47. Schultis, K., E. Wagner:
Zur Enzymsubstitution nach Pankreatektomie und bei
Insuffizienz des exokrinen Pankreas.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 1685
48. Sickinger, K. :
Therapie der Steatorrhoe durch Substitution des Nahrungsfettes
mit mittelkettigen Triglyceriden.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 1600
49. Spittler, H. J. :
Substitutionstherapie bei Verdauungsinsuffizienz unter besonderer
Berücksichtigung postoperativer Zustände.
Med. u. Ernähr. 3 (1962), 8
50. Straube, G. :
Betrachtungen zur Therapie der Dünndarminsuffizienz.
Med. Wst 17 (1966), 1557
51. Troll, U., G. Berg:
Zur Methodik der Stuhlfettbestimmung.
Med. u. Ernähr. 9 (1968), 172
52. Wanitschke, R., K. Ewe, J. P. Oyelowo:
Maldigestion nach Pankreasresektionen und ihre therapeutische
Beeinflußbarkeit.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1212

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg
danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und die
wertvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr. med. D. Sailer von der Forschungsabteilung für
Ernährung und Stoffwechselkrankheiten danke ich herzlich
für die vorbildliche, oft zeitintensive Betreuung und Beratung
bei der Bearbeitung dieses Themas.

L e b e n s l a u f

Am 9. Januar 1952 wurde ich in Würzburg als Sohn des Medizinaldirektors Dr. Robert Arnholdt, Facharzt für Lungenkrankheiten, und seiner Ehefrau Elisabeth Arnholdt, geb. Kupsch, geboren.

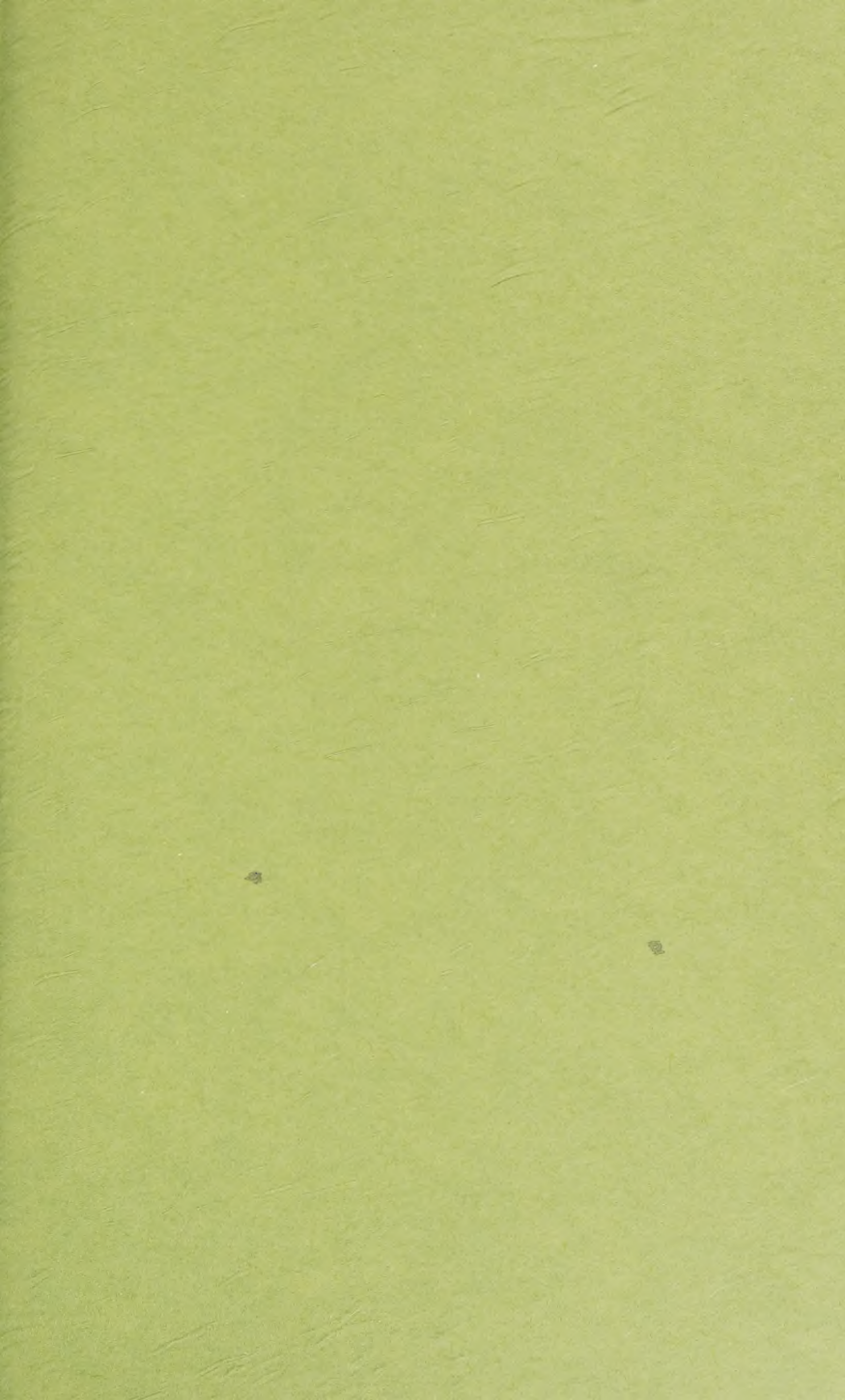
Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Pestalozzi-Volksschule in Würzburg, anschließend das humanistische Riemen-schneider-Gymnasium in Würzburg, wo ich im Juni 1971 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg. Hier bestand ich im Juli 1972 das Vorphysikum, im März 1974 das Physikum, im März 1975 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung sowie im März 1977 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.

Von Juli 1975 bis August 1976 befaßte ich mich unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Berg mit der Durchführung dieser Arbeit.

Im April 1978 will ich den Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ablegen.

Erlangen, 26. April 1977



Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990